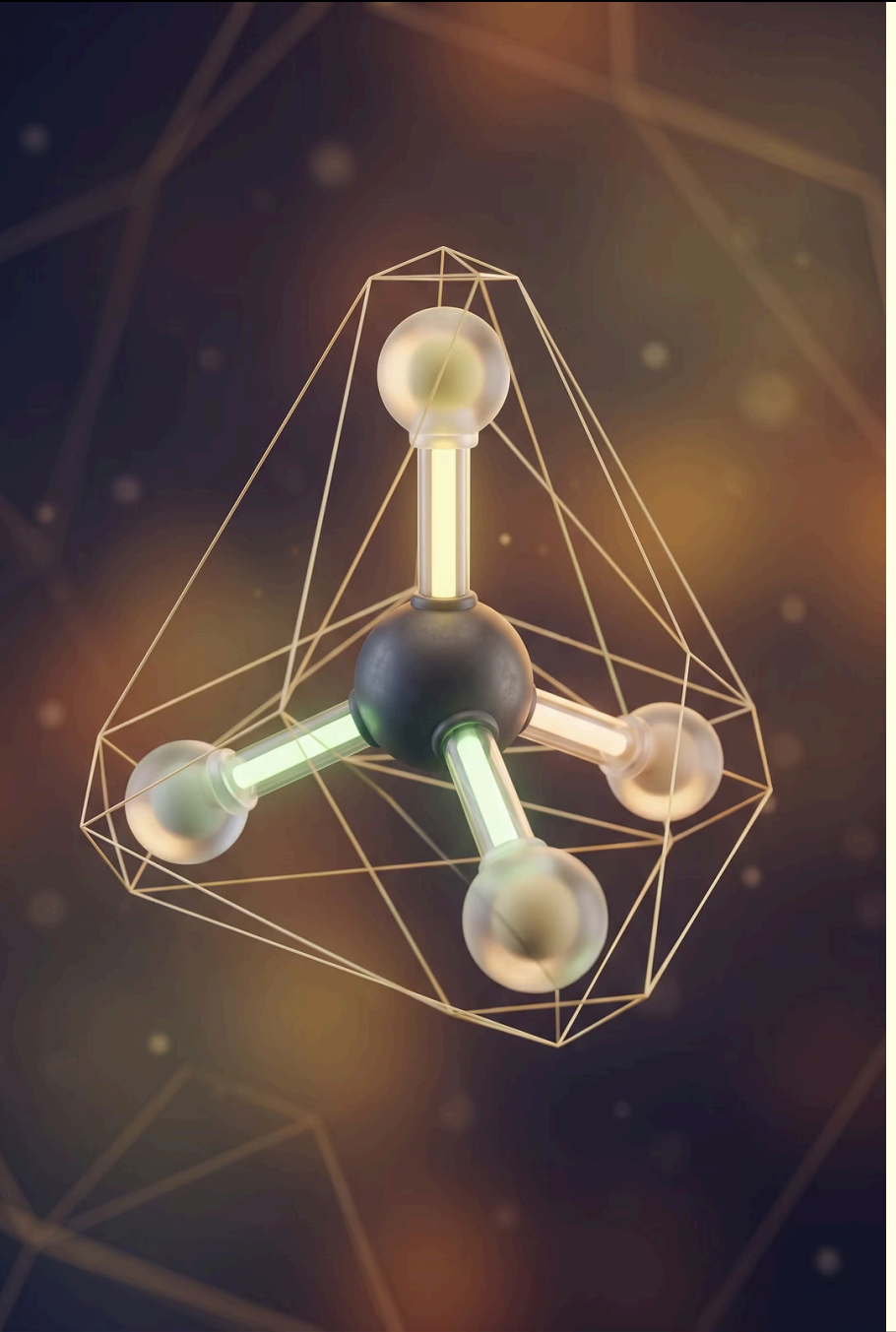


Fischer Projeksiyonları

Moleküler Geometrinin İki Boyutlu Temsili ve Biyokimyasal Enformasyonun Kökeni

Ders Sunumu — *Teradigma*

Stereokimya: Maddenin Gizli Boyutu

Bir molekülün atomik bileşimi ve bağ yapısı aynı olsa dahi, atomların uzaydaki yönelimlerinin farklı olması o molekülü tamamen başka bir maddeye dönüştürebilmektedir.

Stereokimya Nedir?

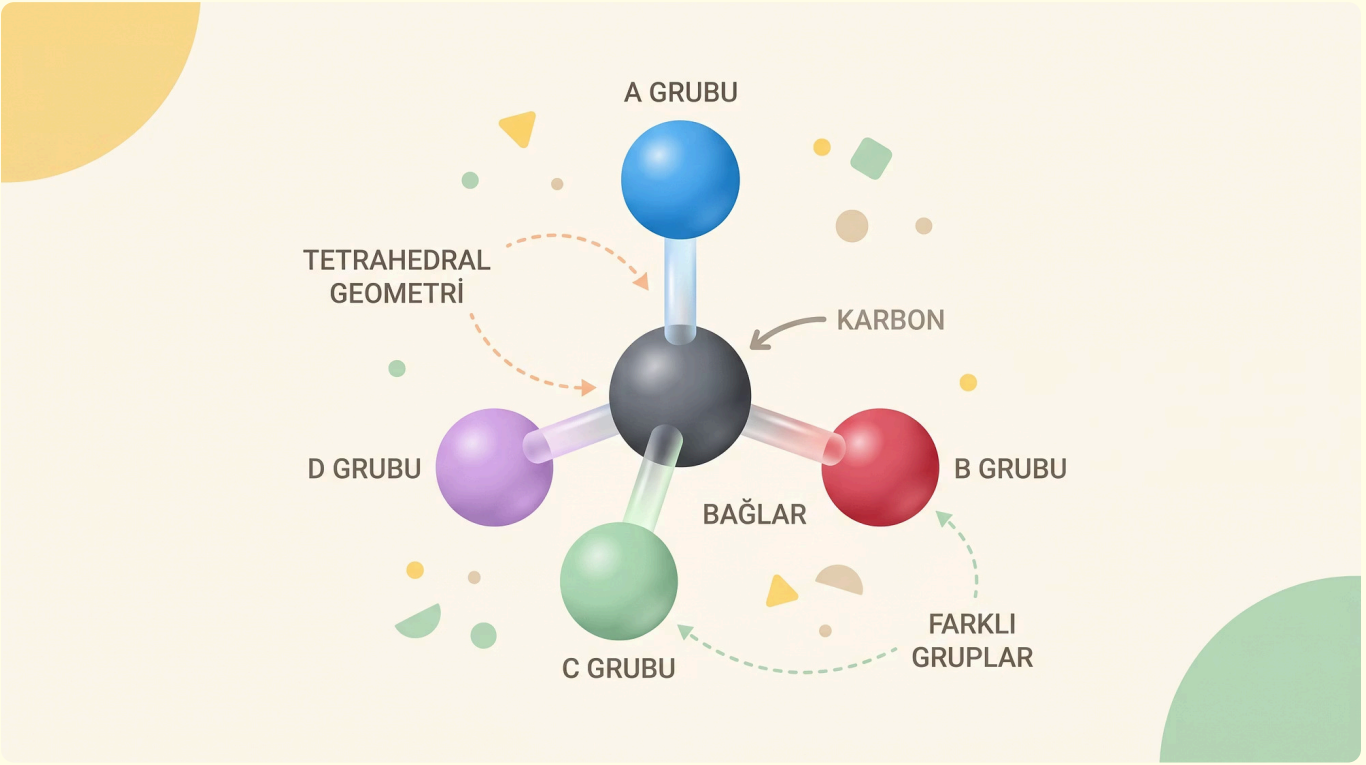
Moleküllerin uzaydaki üç boyutlu düzenlenişini ve bu düzenin fiziksel, kimyasal ile biyolojik özellikler üzerindeki belirleyici etkisini inceleyen disiplindir.

Maddenin Geometrik Bilgisi

Madde yalnızca kütle ve enerji içermez; aynı zamanda derin bir geometrik bilgi ve yönelimsel tercih barındırır.

Fischer Projeksiyonları

Bu gizli bilgiyi görünür kılan bir haritalama yöntemidir.



Tetrahedral Karbon ve Kiral Merkez

- Karbon atomu dört tekli bağ yaptığında tetrahedral (düzgün dörtyüzlü) bir geometri oluşturur
- Bu dört bağa dört **farklı** grup bağlandığında yapı kiral (asimetrik) nitelik kazanır; molekül kendi ayna görüntüsüyle üst üste çakışamaz
- Tıpkı sağ elin sol elle çakışamaması gibi; bu özelliğe sahip karbon atomuna kiral merkez, asimetrik karbon veya stereocenter adı verilir

Enantiyomerler ve Temel Özellikleri

Kiral bir molekülün birbirinin ayna görüntüsü olan iki formuna **enantiyomer** denir.

Akiral Ortamda

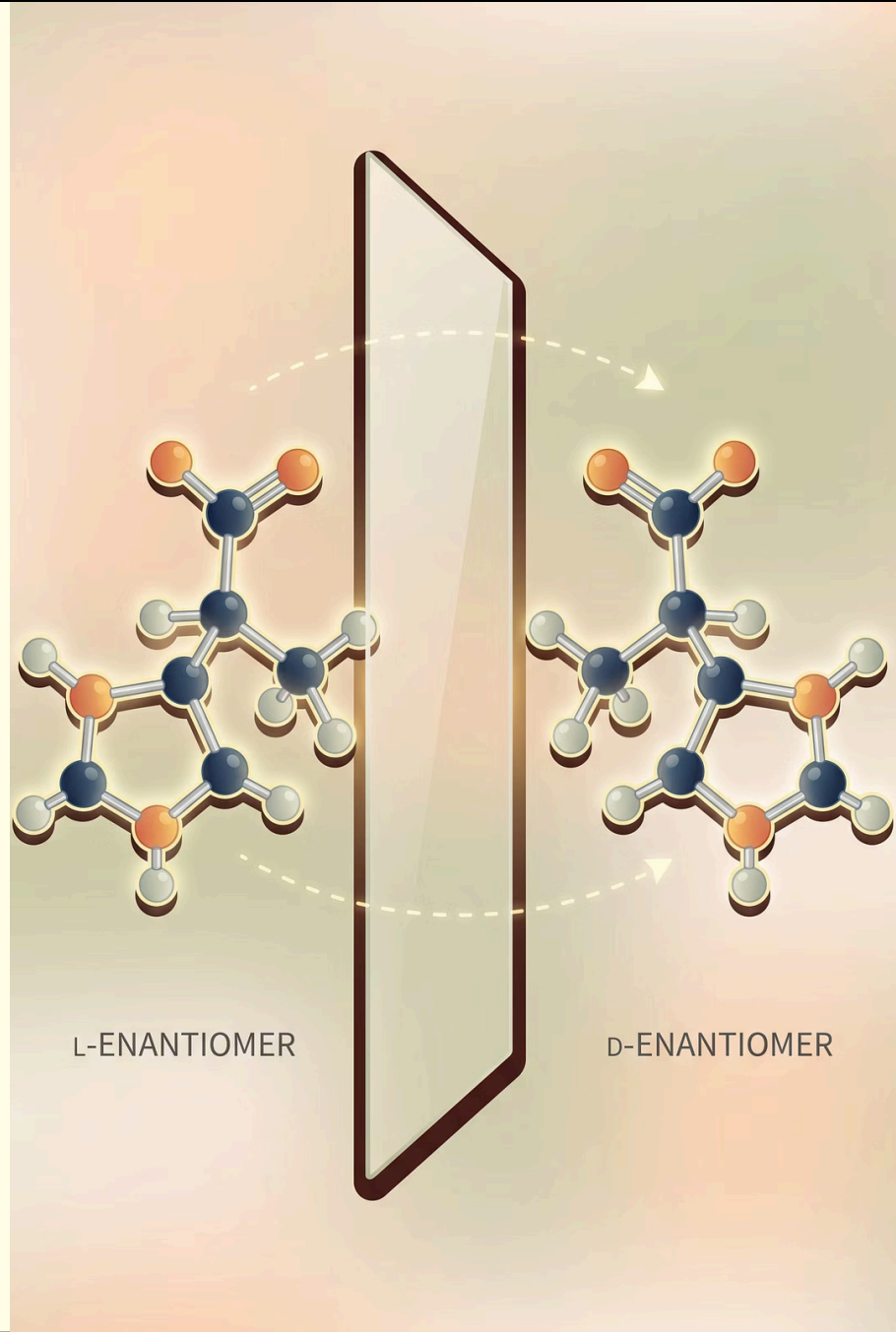
Erime noktası, kaynama noktası, çözünürlük ve yoğunluk bakımından birbirinin aynısıdır.

Optik Aktivite

Biri düzlem polarize ışığı sağa, diğeri sola çevirir.

Kiral Ortamda

Enzimler ve reseptörlerle tamamen farklı davranırlar; biri biyolojik olarak aktifken diğeri inaktif veya toksik olabilir.

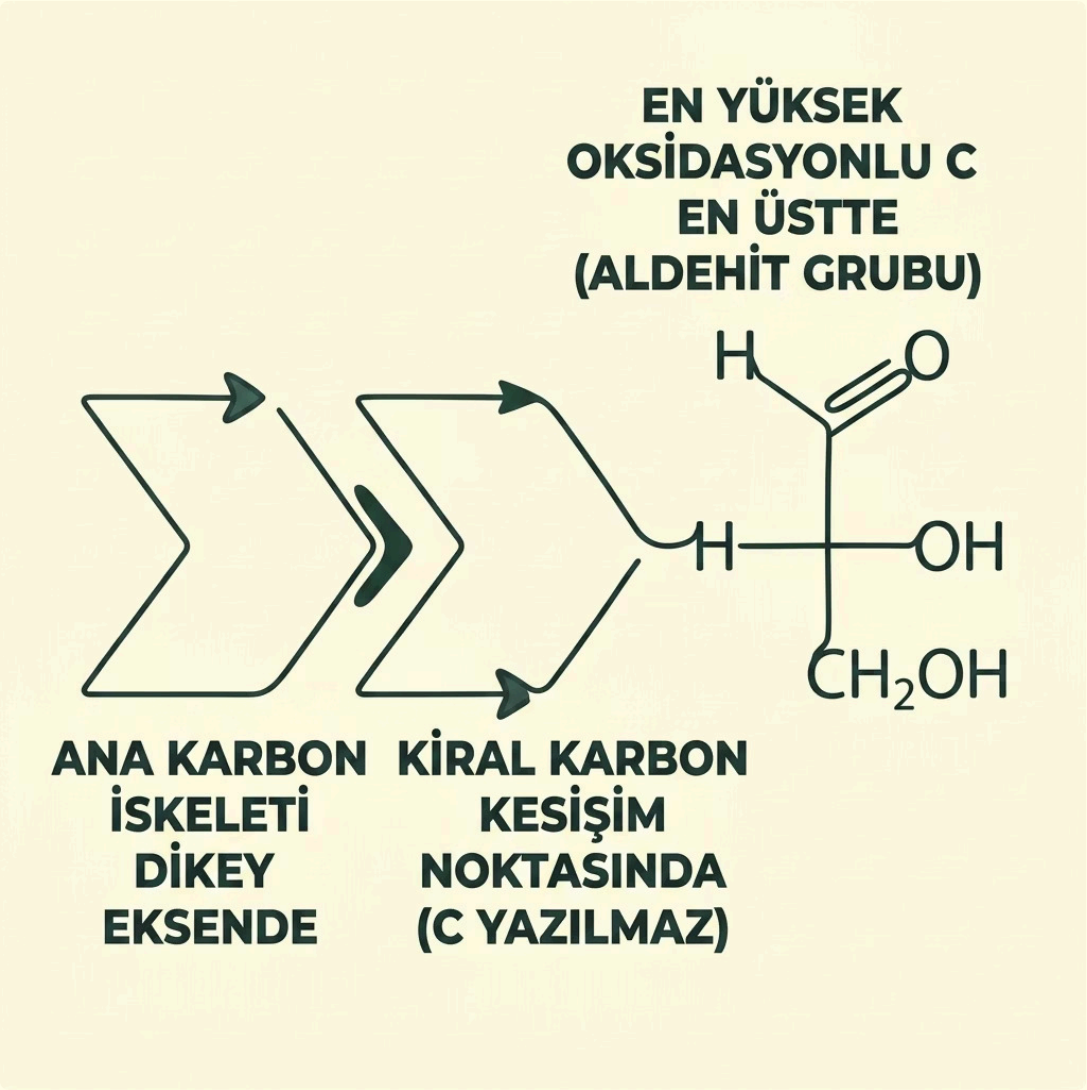


Fischer Projeksiyonu nun Doğuşu

Emil Fischer, 1891 yılında karbonhidratların yapısını aydınlatırken, bu moleküllerin stereokimyasal özelliklerini standart biçimde ifade edebilmek için Fischer Projeksiyonu yöntemini geliştirmiştir.

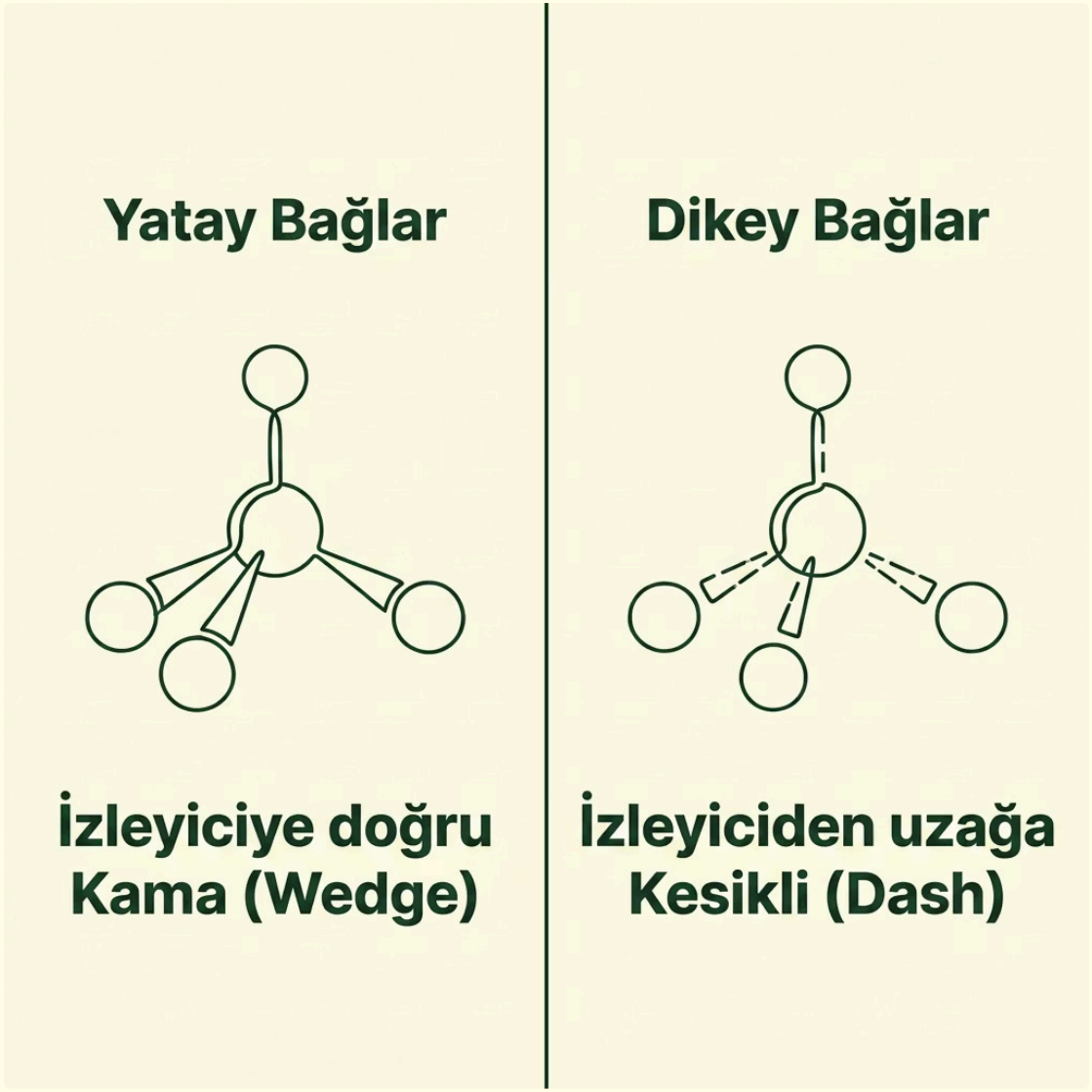
- Üç boyutlu tetrahedral karbonun, belirli bir bakış açısından düzleme izdüşümüdür
- Moleküllerin karşılaştırılmasında evrensel bir standart sağlar
- Karmaşık uzamsal ilişkileri insan zihninin algılayabileceği bir düzleme indirgeyen zarif bir çözümdür

Projeksiyon Kuralları: Dikey Eksen



- Molekülün ana karbon iskeleti dikey eksene yerleştirilir
- Kiral karbon atomu, yatay ve dikey çizgilerin kesişim noktasında bulunur; kesişim noktası karbonu temsil eder, "C" sembolü yazılmaz
- IUPAC kuralı gereği en yüksek oksidasyon basamağına sahip karbon (örneğin aldehit grubu) projeksiyonun en üstüne yerleştirilir

Projeksiyon Kuralları: Yatay ve Dikey Bağların Anlamı



Yatay kollar "size sarılmak için öne doğru uzanan kollar", dikey eksen ise "geriye doğru kıvrılan omurga" olarak düşünülmelidir.

Yatay Bağlar
Düzlemden dışarıya, izleyiciye doğru yönelen bağları temsil eder; modern kimyada kama (wedge) ile gösterilir.

Dikey Bağlar
Düzlemin arkasına, izleyiciden uzağa yönelen bağları temsil eder; modern kimyada kesikli (dash) çizgilerle gösterilir.

İzin Verilen Manipülasyonlar

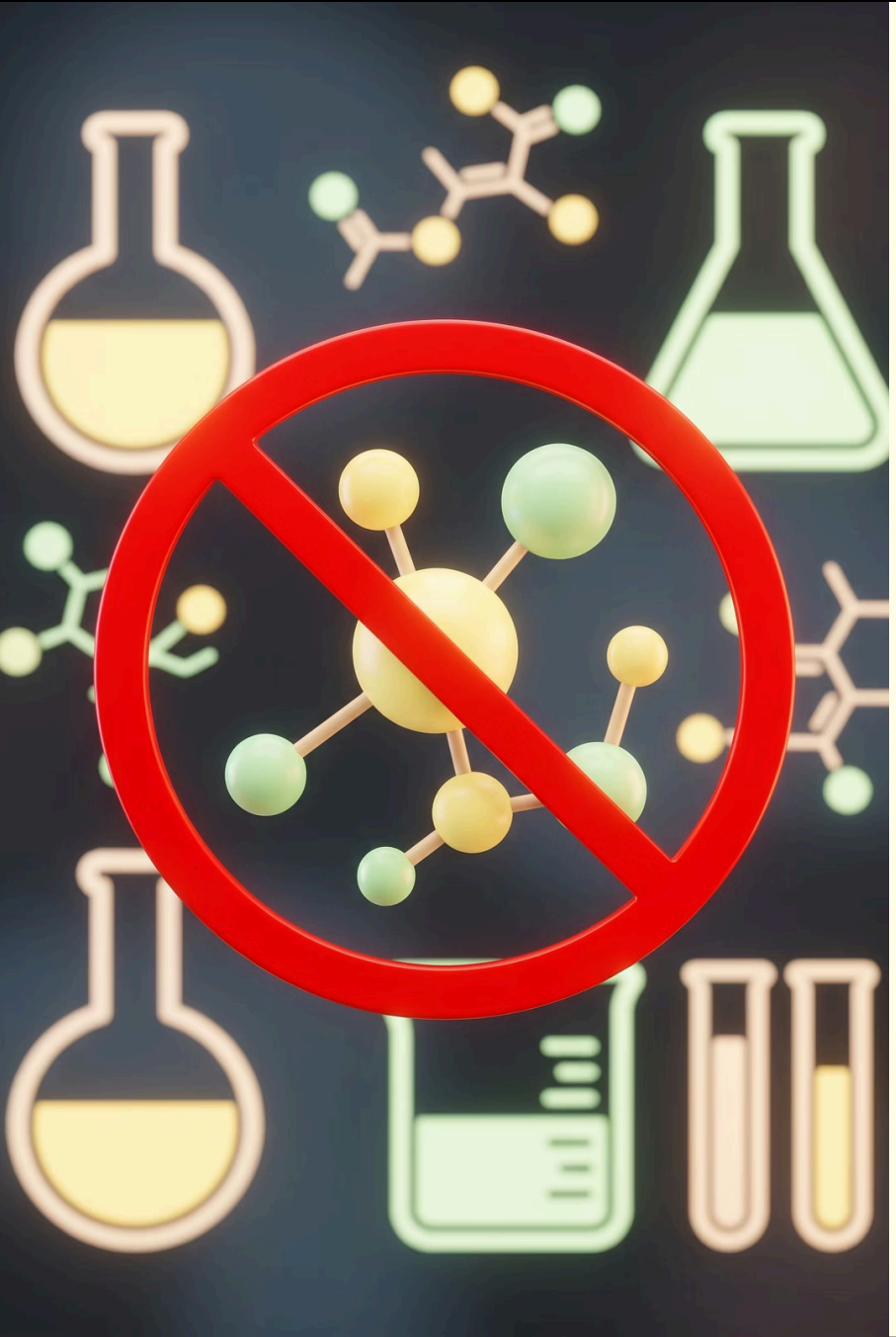
Fischer projeksiyonu mutlak konfigürasyonu temsil ettiğinden, çizim üzerindeki manipülasyonlar katı geometrik kurallara tabidir.

180 Derece Döndürme (İzinli)

Molekülün stereokimyası korunur; hem yatay hem dikey bağlar yer değiştirir ancak düzleme göre konumları (öne/arkaya) değişmez.

Sabit Grup Etrafında Döndürme (İzinli)

Bir grup sabit tutulup diğer üç grup saat yönünde veya tersine döndürüldüğünde konfigürasyon değişmez.



Yasak Manipülasyonlar

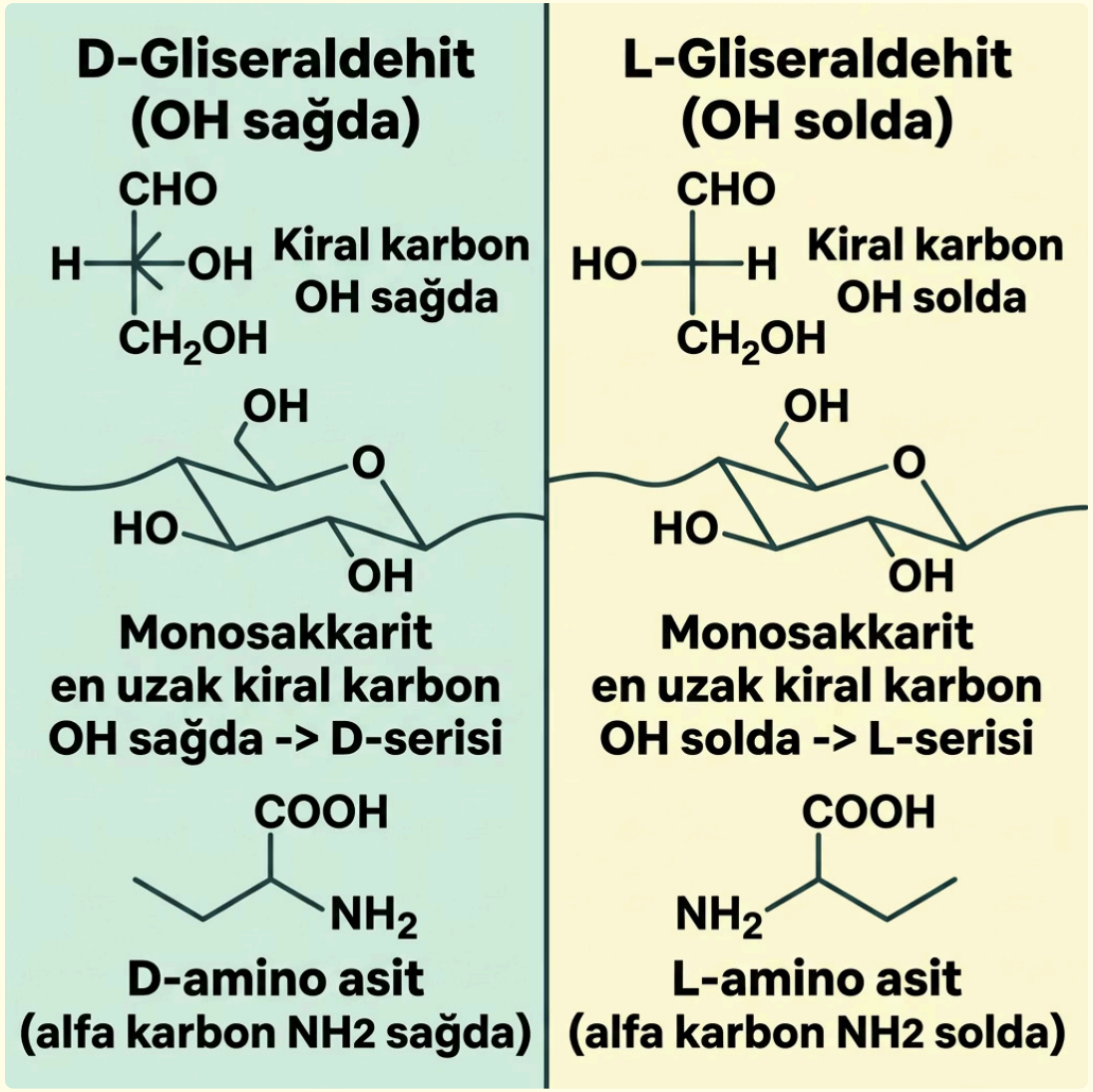
90 Derece Döndürme (Yasak)

Yatay ve dikey bağların anlamı tersine döner; molekül enantiyomerine dönüşür, (R) konfigürasyonu (S) olur.

İki Grubun Yer Değiştirmesi (Yasak)

Kiral merkeze bağlı herhangi iki grubun yeri değiştirildiğinde kiral merkez tersine çevrilir; ancak iki ardışık yer değiştirme orijinal yapıya geri döndürür.

D/L Sistemi: Referans Molekül Gliseraldehit



Emil Fischer, (+)-gliseraldehitin konfigürasyonunu keyfi olarak D (Dextro – Sağ) olarak tanımlamış; hidroksil (-OH) grubunun sağda olduğu yapıyı bu seriye atfetmiştir.

- 1951'de Bijvoet'in X-ışını kristalografisi çalışması, Fischer'in bu kabulünün atomların uzaydaki gerçek dizilimiyle örtüştüğünü kanıtlamıştır
- Monosakkaritten en uzak kiral karbondaki -OH sağda ise D-serisi, solda ise L-serisi
- Karboksil grubu en üstte çizildiğinde alfa karbonundaki -NH2 solda ise L-amino asit, sağda ise D-amino asit

Biyolojik Homokiralite: Standart Bir Tercih

Doğada mümkün olan her iki formdan, biyolojik inşada ısrarla ve istisnasız yalnızca biri kullanılmak üzere seçilmiştir.

D-Şekerler

Doğadaki şekerlerin büyük çoğunluğu D- formundadır (D-glikoz, D-riboz).

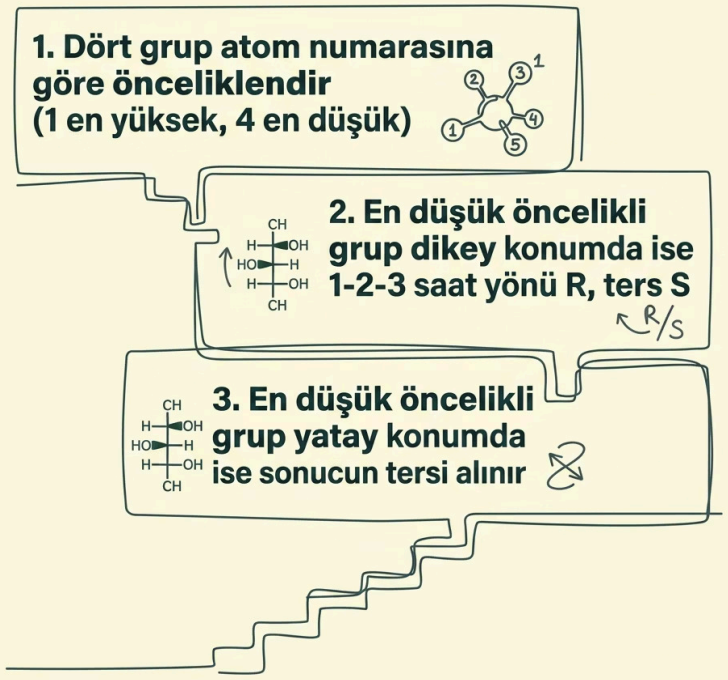
L-Amino Asitler

Memeli proteinlerinin inşasında kullanılan amino asitlerin tamamına yakını L- formundadır.

Standardizasyon

Cansız ortamda enantiyomerler genellikle rasemik halde bulunurken, canlı bünyesinde %100 saflıkta tek bir formun kullanılması katı bir standardizasyonun ve seçimin hâkim olduğunu gösterir.

R/S Sistemi: Fischer Projeksiyonunda Uygulama



01

Önceliklendirme

Kiral merkeze bağlı dört grup atom numaralarına göre önceliklendirilir (1: en yüksek, 4: en düşük).

02

Dikey Konumda

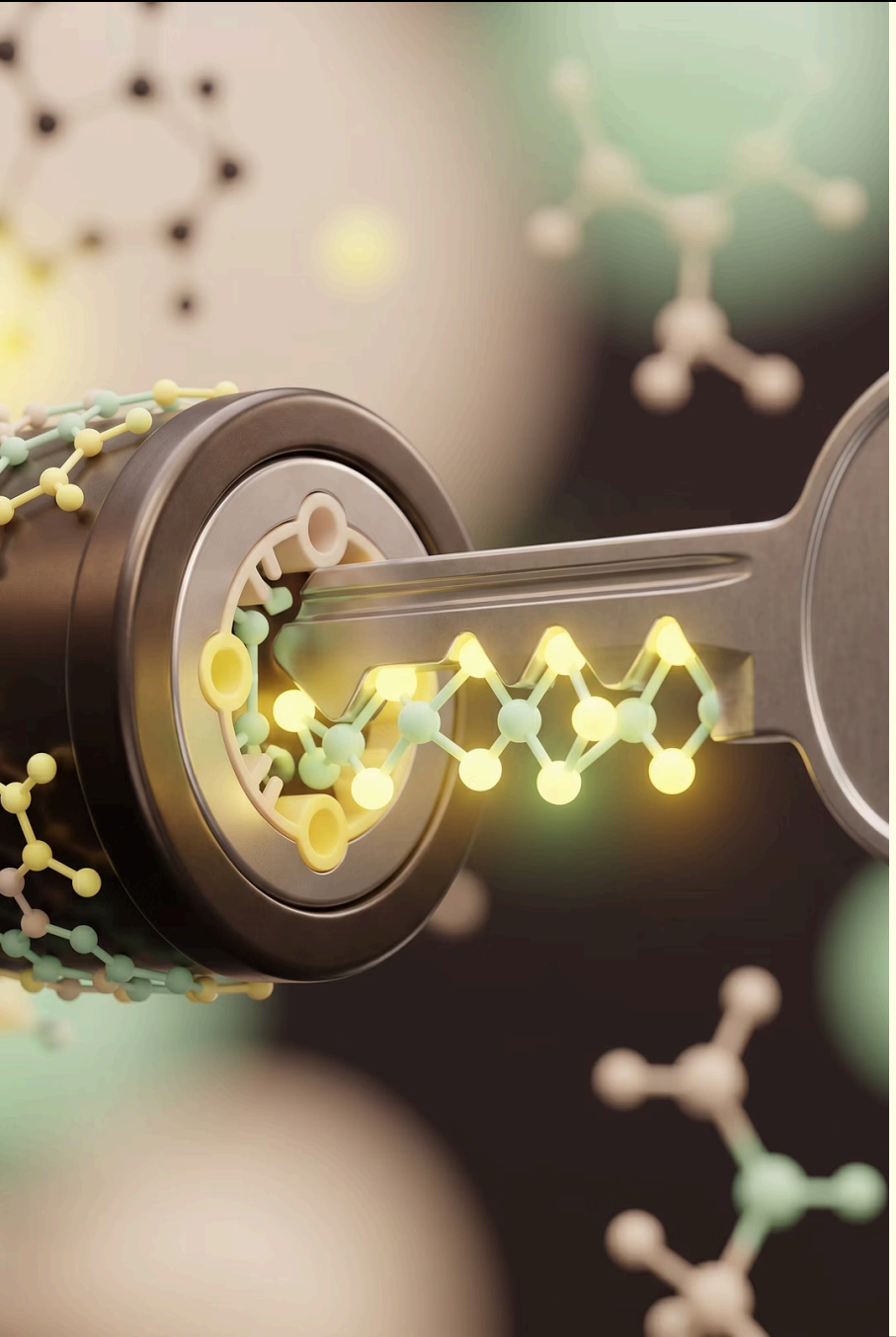
En düşük öncelikli grup **dikey** konumdaysa (arkaya doğru): 1→2→3 saat yönünde ise R, saat yönünün tersi ise S.

03

Yatay Konumda

En düşük öncelikli grup **yatay** konumdaysa (öne doğru): bulunan sonucun tam **tersi** alınır.

> Bu "ters kural", üç boyutlu bir gerçeğin iki boyuta indirgenmesinin kaçınılmaz bir sonucudur.



Enzim-Substrat Etkileşimi: Anahtar-Kilit Uyumu

Enzimin aktif bölgesi kiral bir geometriye sahiptir; substratın bu bölgeye bağlanabilmesi için geometrik uyum zorunludur.

Doğru Enantiyomer

Aktif bölgeye mükemmel oturur ve reaksiyon gerçekleşir.

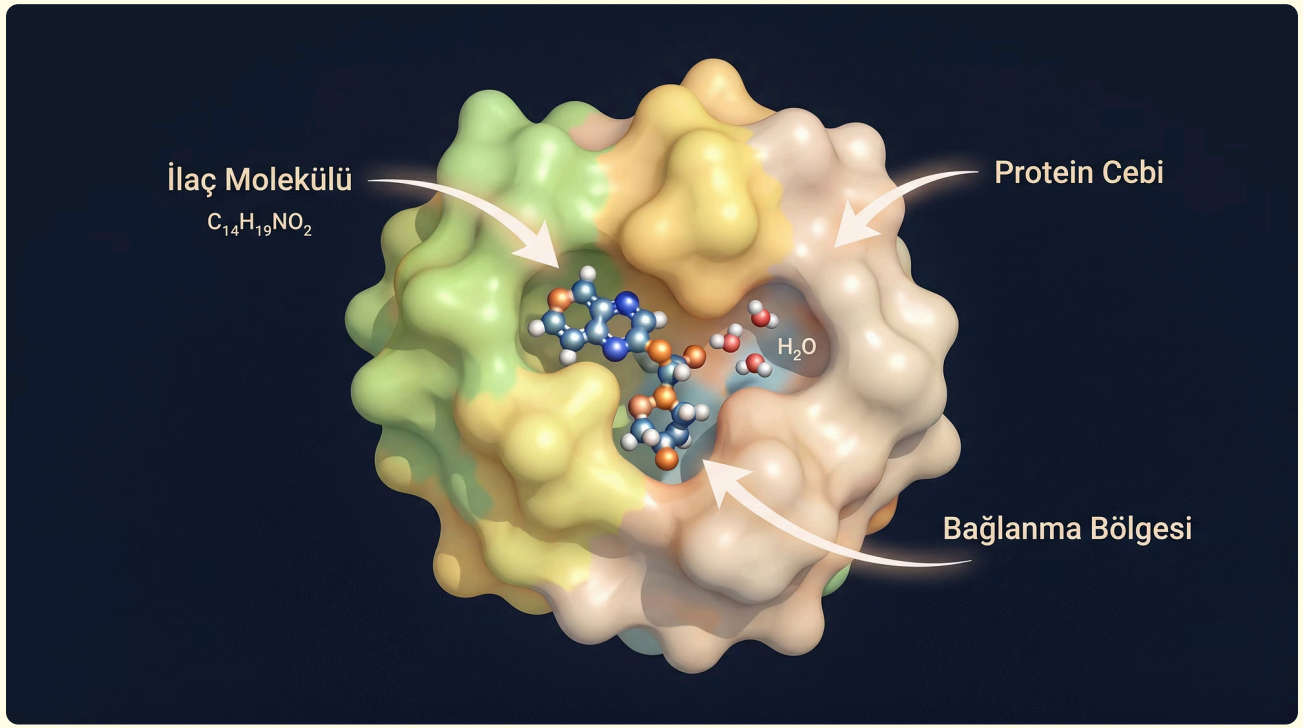
Yanlış Enantiyomer

Atomik bileşimi aynı olsa bile uzaydaki yönelimi uymadığından reaksiyon gerçekleşmez ya da çok yavaş gerçekleşir.

Homokiralitenin Nedeni

Bu seçicilik mekanizması, biyolojik sistemlerin neden homokiral bileşenlerden inşa edildiğinin temel nedenidir.

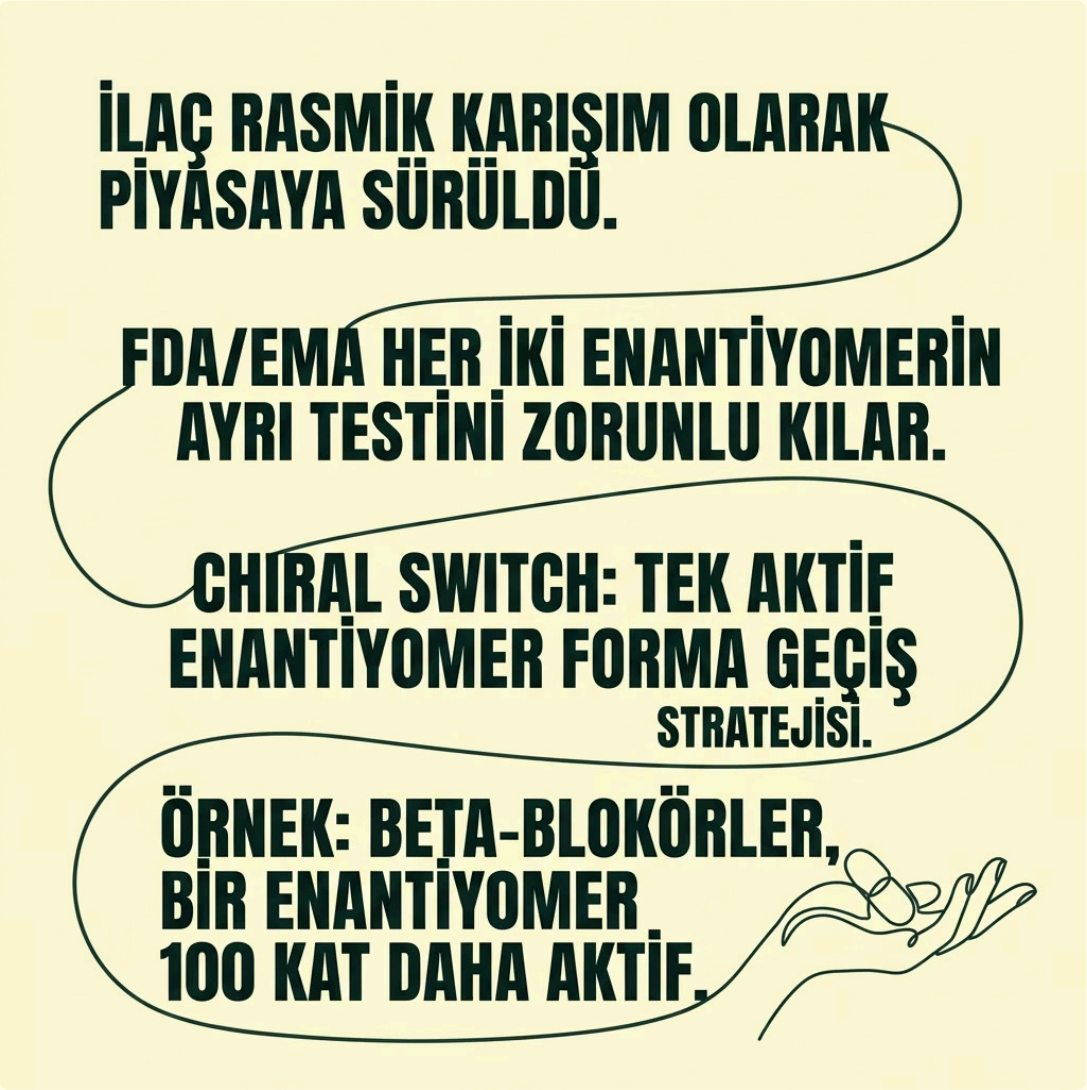
> Burada "enzim tanıdı" değil; enzim, o substratu tanıyacak şekilde tasarlanmış ve var edilmiş, fıtri bir kanuna itaat etmektedir.



Reseptör Bağlanması ve Kiral Seçicilik

- İlaç molekülleri, hormonlar veya koku molekülleri reseptörlere bağlandığında bir sinyal iletimini uyarır
- Molekülün kiralitesi, reseptöre bağlanma gücünü ve oluşturacağı etkiyi belirler
- Yanlış enantiyomerin bağlanması hiç etki oluşturmayabileceği gibi, tamamen farklı ve istenmeyen bir sinyal yolağını da aktive edebilir (antagonist etki)

Kiral İlaç Tasarımı ve Chiral Switch



FDA ve EMA, kiral ilaçların geliştirilmesinde her iki enantiyomerin biyolojik, farmakolojik ve toksikolojik etkilerinin ayrı ayrı test edilmesini zorunlu kılmıştır.

- Son yıllarda onaylanan yeni ilaç moleküllerinin (NME) büyük kısmı tek enantiyomer formundadır
- Rasemik karışım olarak piyasaya sürülen ilaçların saflaştırılarak tek etkili enantiyomer formunda yeniden piyasaya sürülmesi stratejisine **Chiral Switch** denir
- Beta-blokörler gibi birçok ilaç grubunda bir enantiyomerin diğerinden 100 kat daha aktif olduğu tespit edilmiştir

Talidomid: Kiralitenin Acı Dersi

(R)-Enantiyomer

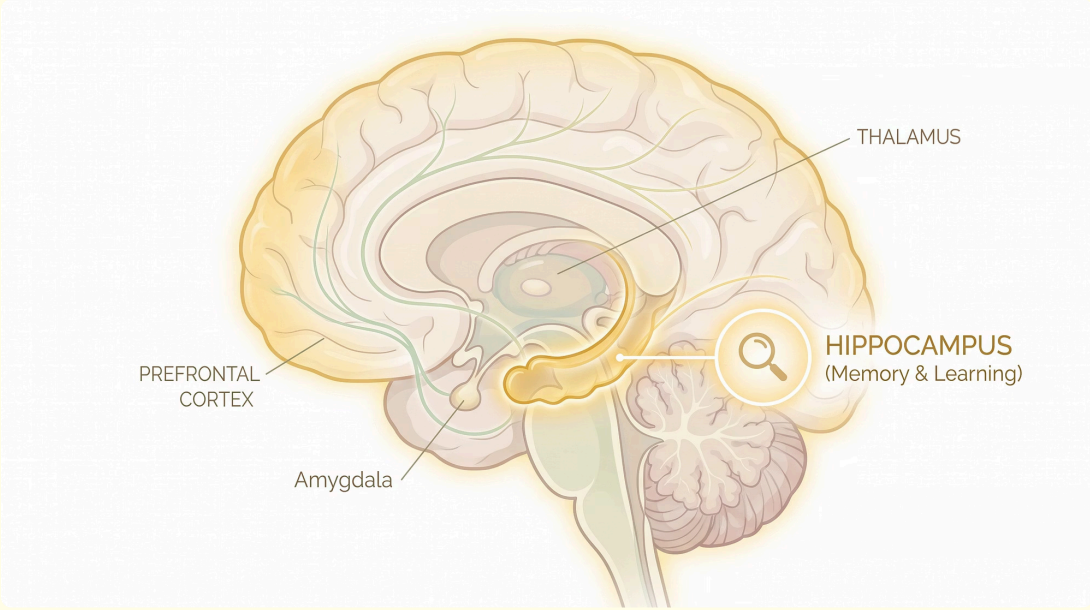
Sedatif etki gösterir; sakinleştirici olarak kullanılmıştır.

(S)-Enantiyomer

Güçlü bir teratojen olup fetüste ciddi uzuv gelişim bozukluklarına yol açmıştır.

In Vivo Rasemizasyon

Güncel araştırmalar, vücut içinde fizyolojik koşullarda iki formun birbirine dönüşebildiğini ortaya koymuştur. Dolayısıyla yalnızca güvenli (R) formu verilse bile vücut içinde (S) formuna dönüşerek toksik etki oluşturulabilmektedir.



D-Amino Asitler: Yeniden Keşfedilen İşlevler

Uzun yıllar yalnızca bakteri hücre duvarlarında bulunduğu düşünülen D-amino asitlerin memeli beyninde de kritik görevler üstlendiği anlaşılmıştır.

- İnsan beyninde, özellikle hipokampus ve prefrontal kortekste yüksek konsantrasyonlarda D-serin ve D-aspartat tespit edilmiştir
- D-serin, öğrenme ve hafıza süreçlerinde merkezi rol oynayan NMDA reseptörlerinin aktivasyonu için zorunlu bir ko-agonist olarak işlev görmektedir
- D-serin, L-serinden "serin rasemaz" adlı özel bir enzim tarafından sentezlenmektedir; vücut bu formu ihtiyaç duyulduğunda bizzat üretmek üzere donatılmıştır

D-Amino Asitler ve Patoloji İlişkisi

Şizofreni

Şizofreni hastalarında D-serin seviyelerinin düştüğü gözlemlenmiştir.

Alzheimer

Alzheimer hastalarında D-serin ve D-aspartat metabolizmasında bozulmalar saptanmıştır.

Kronik Böbrek Hastalığı

D-amino asitlerin kronik böbrek hastalığında hassas biyobelirteçler olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Koku Algısı ve Kiral Tanıma: Karvon Örneği

Karvon molekülünün iki enantiyomeri, insan burnu tarafından tamamen farklı kokular olarak algılanır.

(R)-(−)-Karvon

Nane kokusu verir.

(S)-(+)-Karvon

Kimyon kokusu verir.

Her iki molekül de aynı atomlara, aynı bağlara ve aynı fiziksel özelliklere sahiptir; tek fark uzaydaki yönelimleridir. 2024 tarihli bir çalışma, OR1A1 koku reseptörünün bağlanma cebindeki amino asitlerin iki formu nasıl ayırt ettiğini moleküler modellemeyle göstermiştir.

> Koku, molekülün kendisinden değil; molekülün reseptörle girdiği spesifik geometrik ilişkiden doğmaktadır.

Homokiralitenin Kökeni: Bilimin Yanıtlayamadığı Problem

Cansız Ortamda Rasemik Karışım

Cansız ortamdaki kimyasal reaksiyonlar termodinamik yasaları gereği genellikle rasemik karışımlar (eşit miktarda sağ ve sol formlar) üretir; çünkü her iki formun oluşum enerjisi eşittir.

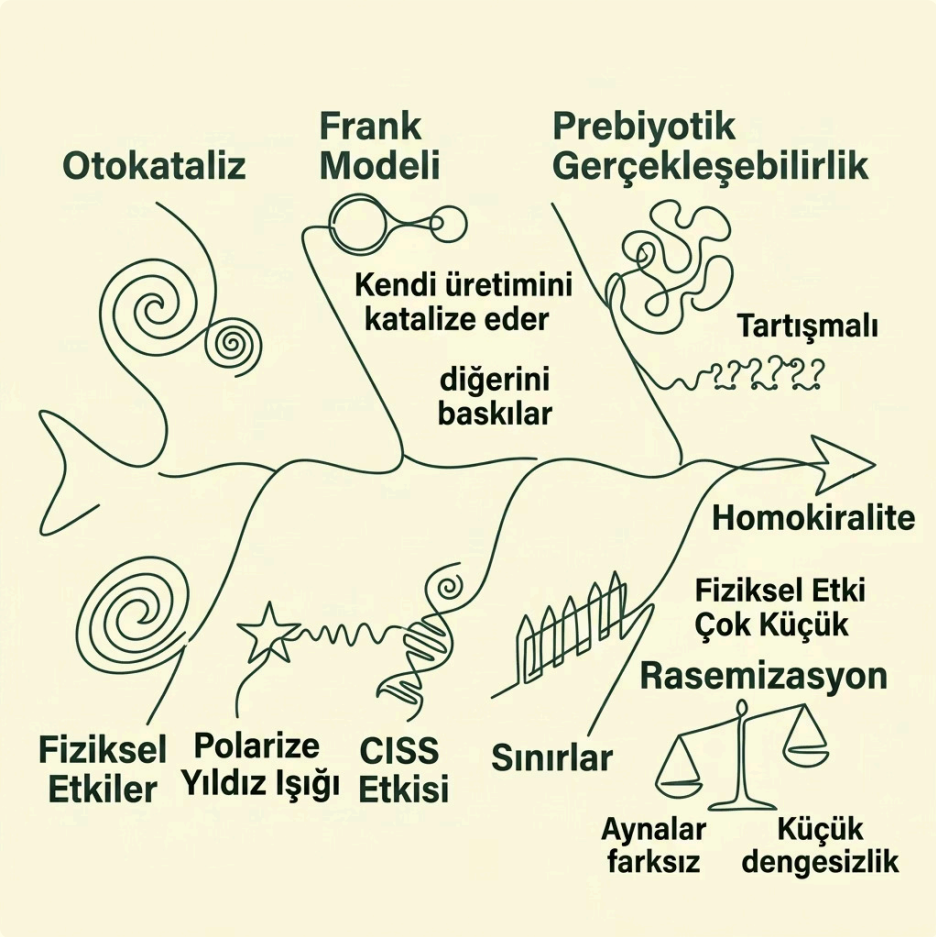
Canlılığın Gerektirdiği

Canlılık ise %100 saflıkta homokiralite gerektirir.

Simetri Kırılması Problemi

Rasemik bir karışımdan, yönlendirici bir etki olmaksızın homokiral yapıya geçiş (Symmetry Breaking), olasılık hesapları ve entropi yasaları açısından imkânsızlıklar barındırmaktadır.

Homokiralitenin Kökeni: Önerilen Teoriler ve Sınırları



Otokataliz (Frank Modeli)

Bir enantiyomerin kendi üretimini katalize ederken diğerinin üretimini baskıladığı senaryolar önerilmektedir; ancak prebiyotik koşullarda gerçekleşebilirliği tartışmalıdır.

Fiziksel Etkiler

Polarize yıldız ışığı veya CISS etkisinin küçük bir dengesizlik oluşturabileceği öne sürülmektedir.

Teorilerin Sınırı

Bu fiziksel etkilerin oluşturacağı farkın çok küçük olduğu ve rasemizasyon eğiliminin bu farkı hızla yok edeceği pek çok araştırmacı tarafından vurgulanmaktadır.

Hammadde ile Sanat Arasındaki Fark

Aynı atomlar, farklı bir geometriyle tertip edildiğinde tamamen farklı özellikler kazanır.

Talidomid

Her iki formun formülü $C_{13}H_{10}N_2O_4$ — (R)-formu sakinleştirici, (S)-formu teratojenik.

Karvon

Her iki formun formülü $C_{10}H_{14}O$ — (R)-formu nane kokusu, (S)-formu kimyon kokusu.

Limonen

Her iki formun formülü $C_{10}H_{16}$ — biri portakal, diğeri limon/terebentin kokusu.

> Özellikler atomların cinsinden değil, onların "konumlandırılma" biçiminden kaynaklanmaktadır. Hammadde potansiyeldir; özellik dizilimle verilir.

Enformasyonun Kaynağı Üzerine Felsefi Değerlendirme

DNA sarmalından protein katlanmasına kadar her aşamada kiralite belirleyicidir; bu kiralite maddeye yüklenmiş bir "bilgi"dir.

Yönelim Bilgisi

(R)-karvonun nane kokusu vermesi, kimyasal formülden değil uzaydaki yönelim bilgisinden kaynaklanır.

Atomun Sınırı

Bu bilgi atomun kendi zatında bulunmaz; atomun konumlandırılma biçiminde saklıdır.

Harfler ve Anlam

Atomlar, kendilerinde bulunmayan bir bilgiyi ifade eden birer "harf" niteliğindedir; anlam ise bu harfleri dizen Müessir'den gelir.

Dil Sorunu: "Molekül Tanıdı/Seçti" Yanılgısı

Bilimsel literatürde stereokimyasal süreçler anlatılırken sıklıkla kullanılan dil, olayın arkasındaki asıl faili gizlemektedir.

Yanıltıcı Dil

"Enzim doğru substratı tanır", "reseptör ilacı seçer" gibi ifadeler cansız moleküllere şuur atfeder.

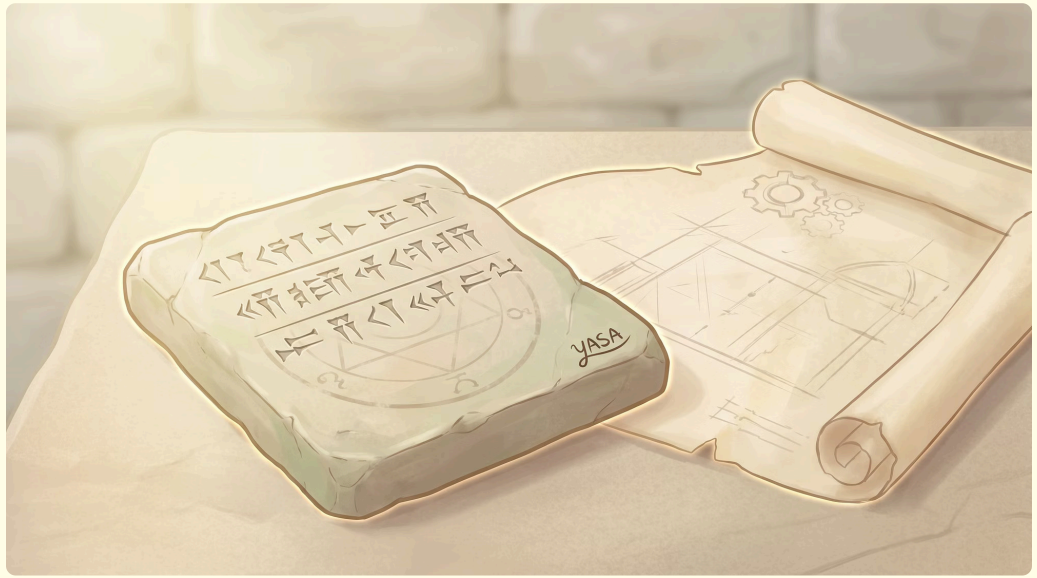
Gerçek Durum

Enzim ve reseptörler, belirli bir ilimle tasarlanmış ve var edilmiş yapılardır; "tanıma" onların fıtri kanuna uymasının adıdır.

Doğru Atıf

"Tanıma" fiili cansız moleküle değil, o molekülü o özellikle donatan Fail'e işaret etmelidir.

Dil Sorunu: "Doğa/Biyolojik Mekanizma Seçti" Yanılgısı



Yanılgı: Öngörülü Seçim

"Biyolojik mekanizma L-amino asitleri seçti çünkü daha verimliydi" gibi ifadeler, henüz canlılığın olmadığı prebiyotik dönemde moleküler düzeyde bir seçim yapıldığını varsayar.

Yanılgı: Karar Veren Moleküller

Cansız moleküllerin milyarlarca yıl sonra oluşacak bir proteinin işlevini "öngörerek" L-formunda birleşmeye "karar vermeleri" mümkün değildir.

Doğa Yasalarının Gerçek Statüsü

Doğa yasaları, olayların nasıl işlediğinin tarifidir (description); işi yapan fail (agent) değildir — kanunlar mühendis değildir, yalnızca tasarımın işleyiş prensipleridir.

Sentez: Fischer Projeksiyonlarının Gösterdiği Tablo

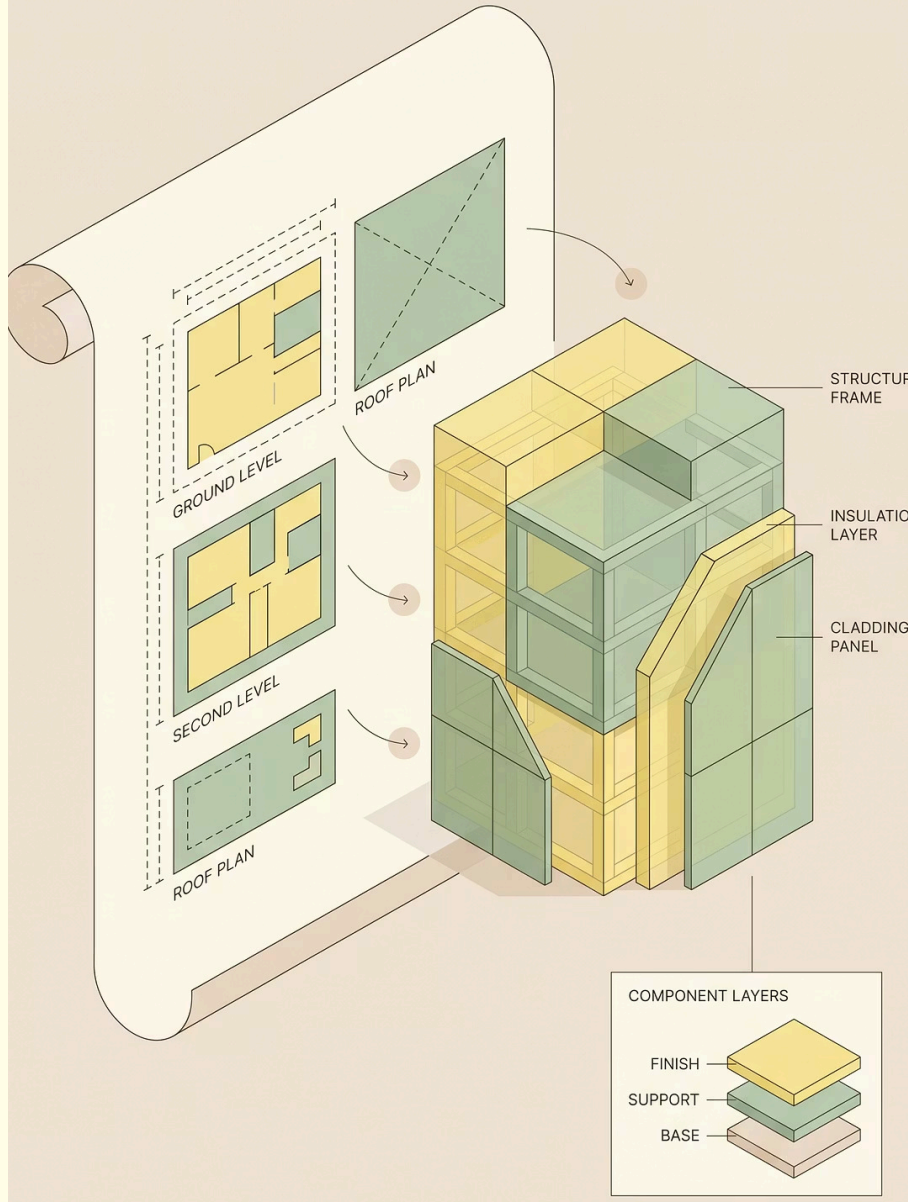
Bu derste işlenen kavramları bir arada değerlendirdiğimizde ortaya çıkan tablo şudur:

Hassas Nizam

Biyolojik moleküller atomik düzeyde angstrom hassasiyetiyle ve belirli bir amaca hizmet edecek şekilde tertip edilmiştir.

Seçicilik ve Kasıt

Sayısız konfigürasyon arasından yalnızca belirli formların seçilmesi ve tüm canlılarda korunması, tesadüfle açıklanamaz.

Failin Gizlenmemesi

"Molekül seçti, doğa tasarladı" ifadeleri bilimsel açıklama gücü taşımaz; cansız moleküllere şuur atfetmek yerine onları birer "görevli" olarak görmek, aklın ve mantığın gereğidir.